Aus der Medizinischen Universitätsklinik zu Marburg-Lahn
(Direktor: Professor Dr. Schwenkenbecher).

Ueber die Beeinflussung der Hautresorption durch Kohlensäure.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg

vorgelegt von

CURT HEINZ
aus Friedewald, Kreis Hersfeld.

MARBURG a. L. 1932.
Druckerei Bauer

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
Marburg am 19. III. 1932
Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.
Referent: Professor Dr. A. Schwenkenbecher.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Einleitung.

Seit Jahrhunderten sind die günstigen therapeutischen Wirkungen einer großen Anzahl von Heilbädern auf den erkrankten menschlichen Organismus bekannt. Selbst im Altertum schätzte man bereits ihre Heilkraft. Eine Reihe von Quellen und Badeorten erfreuten sich eines regen Besuches, und eine Reihe von Klassikern weiß über die günstigen Heilwirkungen viel Rühmendes zu berichten. So fanden schon damals Schwefelbäder und Stahlwässer viel Verwendung.

Wie es so häufig in der Medizin geschieht, eilt die reine Empirie der wissenschaftlichen Forschung weit voraus. Längst kannte man nicht nur die therapeutischen Wirkungen bestimmter Bäder, man wußte sogar auch ihr Indikationsgebiet genau zu umgrenzen. Dennoch befand man sich über die eigentlichen Auswirkungen d. h. vor allem über die Ursachen der so oft gesehenen Heilerfolge völlig im Unklaren. Erst in neuerer Zeit hat die ärztliche Wissenschaft sich eingehend mit dieser Frage beschäftigt und versucht, diese praktisch gewonnenen Erfahrungen näher zu erforschen, sie vor allem durch das Experiment zu begründen. Zunächst einmal stellte man genaue Analysen der Heilquellen an und fand, daß sie gelöste Stoffe enthalten, deren nutzbringende Verwendung aus der medikamentösen Behandlung verschiedenster Krankheitszustände her bekannt war. Es lag also nahe, daran zu denken, daß im Bad diese Stoffe durch die Haut resorbiert werden und so in den menschlichen Körper gelangt ihre günstigen therapeutischen Wirkungen zu entfalten vermögen. So einleuchtend diese Vorstellung einer Hautresorption auf den ersten Blick scheinen mag, so schwierig ist doch ihr Beweis.

Bei Durchsicht der älteren Literatur, in der man die Frage des Resorptionsvermögens der menschlichen Haut erörtert, konnte ich feststellen, daß die Ansichten hierüber völlig aus-

einandergehen. Während einige Autoren nach ihren Beobachtungen für eine Permeabilität der Haut, d. h. also einen Durchtritt von gelösten Stoffen durch die Haut in das Körperinnere eintreten, wird von anderen die Richtigkeit dieser Untersuchungsergebnisse aus den verschiedensten Erwägungen heraus angezweifelt. Und auch heute ist in der Tat diese Frage noch nicht geklärt. Gewiß kann man beobachten, daß nach längerer Einwirkung bestimmter Stoffe auf die äußere Haut diese später wieder in den Körpersäften oder im Harn auftreten und hier chemisch nachweisbar sind. Dies ist jedoch keineswegs ein vollgültiger Beweis für eine Hautresorption, sondern wir müssen uns die Frage vorlegen, sind diese Stoffe tatsächlich durch die intacte Haut hindurchgegangen, oder haben wir bereits durch die Maßnahme der Applikation, sei es daß wir die zu untersuchenden Stoffe mittels „harmloser Bäder" oder in Form von Salben mit der Haut in Berührung bringen, irgendeine Veränderung an der Hautoberfläche hervorgerufen? Aber selbst nach hinreichender Klärung der eben genannten Frage bleibt uns der Vorgang der eigentlichen Hautresorption noch völlig dunkel. Wie sollen wir uns z. B. die Tatsache erklären, daß die intacte Haut nur für bestimmte Stoffe durchlässig ist, während sie andere nicht passieren läßt?

Zum besseren Verständnis hierfür wollen wir uns noch einmal in kurzen Umrissen den anatomischen Aufbau der obersten Hautschicht vergegenwärtigen. Es sei gleich vorweg erwähnt, daß für das Absorptionsvermögen wohl einzig und allein die Epidermis in Frage kommt. Nach Verletzung derselben haben die Resorptionsgesetze keine Gültigkeit mehr, da dann eine direkte Verbindung des äußeren Mediums auf dem Lymphwege mit den Körpersäften besteht. Im Hinblick auf das Resorptionsvermögen sind 3 funktionelle Epidermisschichten zu unterscheiden: 1. Das Stratum corneum, das aus abgestorbenen Hornschuppen besteht. Diese äußerste Lage ist, wie aus Versuchen ersichtlich ist, die den quantitativen Nachweis der Wasseraufnahme erbringen, einer erheblichen Quellung fähig. Es folgen die Mittellagen (Stratum lucidum, Stra-

tum granulosum, Stratum germinativum). Die dritte Schicht bildet die Mitosenschicht des Stratum germinativum. Von diesen drei Schichten hat für die Resorptionsgesetze nur die zweite Bedeutung; denn die erste nimmt anscheinend infolge ihrer Quellfähigkeit wahllos alle gelösten Stoffe auf. In der zweiten dagegen besitzen die einzelnen Zellen noch ihre volle Funktion. Die dritte ist für die weitere Resorption bedeutungslos, wenn erst einmal Stoffe die Mittellagen passiert haben, da schon vorher eine Verbindung mit dem Lymph- und Blutgefäßsystem möglich ist. Die Zellen, aus denen sich diese 3 Schichten zusammensetzen, sind, wie alle übrigen Körperzellen, in ihrem Aufbau differenziert: Allgemein ist von jeder lebenden tierischen Zelle bekannt, daß sie eine eigentliche Zellmembran wie die pflanzliche Zelle nicht besitzt, sondern nur eine sogenannte Plasmagrenzschicht (= verdichtetes Protoplasma der Randzone) trennt sie von der Nachbarzelle ab. Diese Strukturierung besitzt in physiologischer Hinsicht eine sehr erhebliche Bedeutung. Der Plasmagrenzschicht fällt bei der Resorption die wichtigste Aufgabe zu. Infolge ihres Lipoidgehaltes vermag sie vor allem lipoidlöslichen Stoffen den Durchtritt zu gestatten. Tierische Membranen, die sich nun aus derartigen Zellen zusammensetzen, verhalten sich demnach bezüglich ihrer Durchlässigkeit ebenso wie die Plasmagrenzschicht. Nicht alle Zellen besitzen den gleichen Lipoidgehalt, was an dem verschiedenen Grad ihrer Durchlässigkeit erkenntlich ist. Auch die tierischen Membranen sind unter sich sehr verschieden durchlässig: das leicht durchlässige Endothel der serösen Häute einerseits sowie das praktisch undurchlässige Blasenepithel andererseits bilden wohl die extremsten Fälle.

Wie weitere Untersuchungsergebnisse darauf hindeuten, stellt die Plasmagrenzschicht nicht eine zusammenhängende Lipoidmembran dar, sondern „eine konzentrierte Lipoidemulsion in einem wässrigen Dispersionsmittel", sie zeigt also eine mehr mosaikartige Struktur. Eine Zellgrenzschicht dieser Beschaffenheit kann unter gewissen Voraussetzungen ihren Dis-

persitätsgrad erheblich ändern. Bei Auseinanderweichen der einzelnen Lipoidteilchen (z. B. bei Quellung) können Stoffe permeïeren, durch Zusammenfließen der Lipoidteilchen kann Stoffen der Eintritt ins Zellinnere verwehrt werden.

Es sei an dieser Stelle ausdrücklich darauf hingewiesen, daß man unter permeïerenden Stoffen nur diejenigen zu verstehen hat, die auch tatsächlich durch die Zelle hindurchgehen, bzw. in dieselbe eindringen und nicht an ihrer Oberfläche festgehalten werden. So einfach diese Definition klingen mag, so schwierig ist der experimentelle Beweis, daß Stoffe wirklich in das Zellinnere eingedrungen sind. Keine direkte Methode vermag diesen Nachweis völlig zu sichern. Die Resorption eines Stoffes kann nur dann als erwiesen angesehen werden, wenn sein Vorhandensein im Zellplasma chemisch-analytisch feststellbar ist.

Treten wir nun der Frage näher, welche Stoffe durch die Lipoidgrenzschicht hindurchgehen können, so müssen wir auf die Overton'sche Permeabilitätstheorie zurückgreifen. Sie fußt auf der Tatsache, daß, abgesehen von den Stoffen, die auf dem Wege der Osmose in die Zelle einzudringen vermögen, nur solche noch in Betracht kommen, die der Plasmagrenzschicht chemisch gleichen. Das sind vorzugsweise Lipoide, die in fettartigen Gemischen und bis zu einem gewissen Grade auch in Wasser löslich sind. Menge und Schnelligkeit der resorbierten Substanzen hängen vom Teilungskoefficienten zwischen Lipoid und Wasser ab.

Mit diesen Overton'schen Permeabilitätsregeln sind jedoch manche Tatsachen noch nicht geklärt. Vor allen Dingen vermögen sie nicht das folgende wichtige Problem zu lösen: Für den Stoffwechsel der Zelle selbst sind bestimmte Substanzen wie Kohlehydrate, Salze und Aminosäuren unbedingt notwendig. Nach der Overton'schen Theorie sind jedoch diese als impermeabel anzusehen. Sie müssen aber trotzdem, da ja die Lebensfähigkeit an die Resorption dieser Stoffe gebunden ist, entgegen der Overton'schen These zur Aufnahme in die Zelle gelangen. Es geht also daraus hervor,

daß nicht nur die physikalischen Vorgänge in der cellulären Grenzschicht allein maßgebend sind, sondern daß auch vitale Prozesse eine Rolle spielen. Wir müssen also der physikalisch-chemischen die physiologische oder dynamische Permeabilität an die Seite stellen. Für die Existenz der letzteren möchte ich noch folgendes Beweismoment anführen: Nach eingetretenem Zelltod ändern sich die Resorptionsverhältnisse an ein und derselben Membran. Versuchsergebnisse an toten Membranen gestatten also nicht ohne weiteres Rückschlüsse auf das Verhalten lebender Gewebe.

Der Grad der cellulären Permeabilität ist abhängig von dem Potential zwischen Zelle und deren Umgebung. Der Beweis läßt sich experimentell erbringen. Von den zahlreichen Versuchen in dieser Richtung seien nur die von Gildemeister erwähnt, der durch elektrische Reizung der Haut eine Durchlässigkeitssteigerung während der Erregung erzielte. Durch physikalische Reizung gelang es sogar, die Zelle für Stoffe, die unter normalen Verhältnissen nicht zu permeieren vermögen, aufnahmefähig zu machen. Diese sehr interessanten Feststellungen, unter gewissen Bedingungen eine Durchlässigkeitsänderung und zwar im Sinne einer Resorptionsbeschleunigung bewirken zu können, bildeten auch den Grundgedanken der vorliegenden Arbeit.

Schon den älteren Pharmakologen war es bekannt, daß kohlensäurehaltige Getränke eine starke Diurese verursachen (Quincke, Kobert). Erklärt wurde diese Wirkung mit Resorptionsbeschleunigung des Wassers im Magen durch die Kohlensäure. Auch die seit langem bekannte und im Experiment erwiesene Tatsache, daß kohlensäurehaltige alkoholische Getränke (Sekt, Most) schneller berauschend wirken, wird nach Ansicht älterer Autoren auf dieselbe Ursache zurückgeführt.

Es kann somit als erwiesen gelten, daß durch Kohlensäure sowohl die Flüssigkeitsresorption wie auch besonders die Resorption von Alkohol in förderndem Sinne beeinflußt wird. Wenn nun die Kohlensäure solche Wirkungen bei einer

Schleimhaut auszulösen vermag, mußte von vornherein mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß ähnliche Reaktionen auch an der äußeren Haut auftreten würden. Es schien mir daher mit Rücksicht auf die vorgenannten Beobachtungen durchaus lohnend, in Versuchen der Frage nachzugehen, ob die Resorption bestimmter Substanzen, die im Bad mit der äußeren Haut in Berührung gebracht werden, eine Beschleunigung durch Kohlensäure erfährt. Die Versuche sollten gleichzeitig dazu dienen, weitere Aufklärungen über den Wirkungsmechanismus des CO_2-Bades zu erbringen.

Methodik.

In Anlehnung an die Arbeit von Schwenkenbecher über „das Absorptionsvermögen der Haut" wurden von mir zu sämtlichen Untersuchungen als Testobjekt lebende weiße Mäuse verwandt. „Es läßt sich mit ihnen leicht operieren, man bedarf nicht allzu großer Mengen der zu untersuchenden Substanzen, und drittens bieten die Tiere mit ihrer dünnen Haut und ihrer relativ großen Oberfläche die günstigsten Absorptionsbedingungen" (Schwenkenbecher).

Die Auswahl der Tiere geschah sehr sorgfältig. Es wurde die gesamte Körperhaut genau darauf untersucht, ob dieselbe keine verletzten Stellen (durch Biß oder dgl.) aufwies, da bekanntlich, worauf schon früher hingewiesen wurde, hierdurch die Versuchsbedingungen ganz andere werden. Von einer gründlichen Reinigung der Haut der Tiere mit Seife oder Alkohol und Aether, wie sie verschiedene Autoren vor ihren Versuchen empfehlen, wurde absichtlich Abstand genommen, da feststeht, daß durch solche Maßnahmen Veränderungen an der Hautoberfläche hervorgerufen werden.

Die Tiere wurden nun zu jedem Versuch folgendermaßen vorbereitet: die Ohren der Maus werden mit einer chirurgischen Pincette gefaßt. Mittels einer Nadel wird dann ein Seidenfaden durch die Ohrmuscheln möglichst nahe der Kopfhaut gezogen, um ein Ausreißen beim späteren Aufhängen zu verhindern. Die Tiere verhalten sich dabei meist ruhig. Der Seidenfaden wird dann zu einer Schlinge geknotet und das Versuchstier daran an einem Stativ aufgehängt. Nun klebe ich zuerst die Hinterbeine mit schmalen Heftpflasterstreifen zusammen, darauf in gleicher Weise auch die Vorderbeine. Wenn man nun das Tier durch einen gelinden Zug nach ab-

wärts in eine gestreckte Haltung bringt, besteht kaum Gefahr, daß man gebissen wird. Jedes Anlegen von Instrumenten (Pincetten, Klemmen oder dgl.) an Hautstellen, die als Absorptionsfläche in Frage kommen, ist bei Beachtung dieser Maßnahme unnötig, wodurch man vermeidet, daß Verletzungen durch die Fixierinstrumente an der Haut gesetzt werden. Bei einer bestimmten Reihe von Versuchen war es noch erforderlich, Anus und Urethra mit Wachs zu verschließen. Als Gefäße, die die zu untersuchende Badeflüssigkeit aufnahmen, wurden 12 cm hohe und 5 cm weite Glascylinder benutzt, die am Boden mit einem Tubus zum Einfüllen der Badeflüssigkeit bzw. Einleiten der CO_2 versehen waren. In diese Cylindergefäße hänge ich die Versuchstiere, die wie oben geschildert vorbereitet waren, von oben her ein und zwar so weit — man kann dies mit Hilfe von besonderen Stativen leicht regulieren —, daß der Hals der Tiere in gleiche Höhe mit dem oberen Gefäßrand kommt.

Das Versuchsgefäß nach außen hin gut abzudichten, ist unbedingtes Erfordernis. Zunächst bereitete dies einige Schwierigkeiten. Jedoch gelang es mit folgender Methode, die sich als besonders brauchbar erwies, dieser Schwierigkeit Herr zu werden.

Als Deckel dienten zwei halbkreisförmige Glasscheiben. Diese erhielten in der Mitte ihrer geraden Schnittkante einen kleinen halbkreisförmigen Ausschnitt, um den Hals des Tieres zu umfassen. Nach den oben geschilderten Vorbereitungen wurden die Scheiben kragenartig um den Hals des Tieres gelegt und am Oberrand des Cylindergefäßes mit Modellierwachs, wie es der Zahnarzt als Abdruckmasse benutzt, festgeklebt. Um den Kopf des Tieres, der sich außerhalb des Gefäßes befindet, wird nun auf den Glasdeckel ein dicker Ring von ca. $1^1/_2$ cm Höhe und 3 cm lichter Weite gelegt. Dieser Ring, am besten aus Blei gefertigt, um der ganzen Versuchsapparatur eine gewisse Standfestigkeit zu verleihen, ist nach innen zu trichterförmig abgeschrägt und dient vor allem dazu, die Dichtungsmasse, die den Hals des Tieres und den Glasdeckel verbinden soll, und die in flüssigem Zustand zugegeben wird, aufzunehmen. Eine gute Abdichtung des Bademediums nach außen war bei allen Versuchen, bei denen als Resultat (Reaktion) eine Narkose (Alkohol, Kohlensäure) angestrebt wurde, unbedingt erforderlich. Denn diese Reaktion sollte als Beweis dafür dienen, daß die wirksame Substanz auch wirklich durch die äußere Haut und nicht mit der

Atmungsluft durch die Lungen aufgenommen wurde. Als Dichtungsmasse erwies sich als sehr brauchbar eine Mischung von Klebwachs von niedrigem Schmelzpunkt und Heftpflastermasse. Klebwachs und Heftpflastermasse wurde in einem Verhältnis von etwa 20 Teilen Klebwachs und 1 Teil Heftpfastermasse gemischt. Diese Mischung, deren Schmelzpunkt nur wenig über 35° C liegt, hat den großen Vorzug, flüssig mit der Haut des Tieres in Berührung gebracht, auf derselben keine Verbrennungen hervorzurufen. Weiterhin ist sie durch den Zusatz der Heftpflastermasse zähe (plastisch), was insofern wichtig ist, als die Tiere oft zu Beginn des Versuches sehr unruhig sind, wodurch eine einfache Wachsdichtungsmasse (reines Wachs), die bekanntlich spröde ist, rissig und damit undicht würde. Die nach obigem Rezept hergestellte Dichtungsmasse wird nun im Wasserbad bei gelinder Temperatur verflüssigt, dann in den Bleiring gegossen, der gleichsam als Form dient und in dessen Mitte sich der Kopf des Versuchstiers befindet. Man füllt die Masse so weit auf, bis sie nahezu an den Unterkiefer des Tieres heranreicht. Nach ca. einer Minute ist sie erstarrt. Es wird jetzt die zu untersuchende Lösung in das Gefäß, in dem sich das Versuchstier befindet, eingefüllt und das ganze in ein Wasserbad gestellt. Die zu den Versuchen benötigte Kohlensäure, die ich einer Stahlbombe entnahm, wurde durch den Tubus am Boden des Cylindergefäßes eingeleitet. Die Regulierung der durch die Flüssigkeit perlenden Menge geschah durch ein Manometerventil. Die abströmende Kohlensäure wurde durch eine am Deckel des Versuchsgefäßes eingeschmolzene Glasröhre unter gewissen Vorsichtsmaßregeln abgeleitet, wobei natürlich beachtet wurde, daß sie nicht vom Versuchstier eingeatmet werden konnte.

Versuchsergebnisse.

An dieser Stelle möchte ich zunächst daran erinnern, daß, wie bereits ausgeführt, die alte Beobachtung einer Resorptionsbeschleunigung alkoholischer Lösungen durch CO_2 außer anderen Momenten unsere Untersuchungen veranlaßten. Es lag daher nahe, zunächst einmal zu prüfen, ob diese für die Magenschleimhaut bekannte und im Experiment erwiesene Resorptionsbeschleunigung unter ähnlichen Versuchsbedingungen auch für die äußere Haut zutrifft.

In einer ersten Gruppe von Versuchen wurde diese Frage eingehend erforscht. Als Badeflüssigkeit fand ein 20%iger Aethylalkohol bei einer Temperatur von 32—34° C Verwendung. Unter Anwendung der im einzelnen beschriebenen Methodik wurden stets gleichzeitig zwei Versuche angesetzt, wobei nach Möglichkeit gleich schwere Mäuse von gleichem Alter und Entwicklungsstadium ausgewählt wurden. Hier könnte ich gleich ein Versuchsergebnis anführen, das für unsere eigentliche Fragestellung allerdings wenig von Belang ist, das aber eine kürzlich von Vollmer mitgeteilte Beobachtung bestätigt. Auffallenderweise erwiesen sich nämlich große und gut entwickelte Mäuse alkoholempfindlicher als kleine und leichte.

In Tabelle I sind die Ergebnisse von 23 derartigen Versuchen zusammengestellt, d. h. ich habe mich auf die Wiedergabe der Stundenzahl beschränkt, nach der im Einzelfall die Auswirkung des Alkohols, kenntlich an der Narkose, einwandfrei nachweisbar war.

Schwenkenbecher konnte bereits 1904 die Feststellung machen, daß Alkohol die Haut des Warmblüters leicht zu durchdringen und infolgedessen auch gut in die inneren Organe des Tierkörpers zu gelangen vermag. Infolge seiner Affinität zum Zentralnervensystem ist die Resorption des Alkohols auch bei einem solch kleinen Tier wie der Maus leicht an seiner Narkosewirkung zu erkennen. Das Erlöschen des Cornealreflexes ist der beste Test für diese Narkosewirkung. Betrachten wir in Tabelle I die Stundenzahl für die CO_2-Versuche und ihre gleichzeitigen Kontrollen, so läßt sich in der überwiegenden Mehrzahl eine eindeutige Beschleunigung der Narkosewirkung und damit vielleicht gleichbedeutend der Resorptionsbeschleunigung des Alkohols feststellen. Denn bei den 23 CO_2-Versuchen tritt vereinzelt bereits nach $2^1/_2$ Stunden eine Narkose auf. Vergleicht man die nebeneinander aufgeführten Versuche, so kann man beobachten, daß die tiefe Narkose bei den CO_2-Versuchen 14 mal frühzeitiger, 5 mal etwa gleichzeitig und 4 mal später gegenüber den Kontrollen auf-

trat. Die Durchschnittszahlen zeigen, daß durch die Kohlensäure die Narkose im Mittel 42 Minuten früher eintritt. Als Ergebnis dieser Versuchsserie läßt sich mithin zusammenfassend sagen, daß der Alkohol, der ja an sich schon einen leicht permeierenden Stoff darstellt, durch Kohlensäure schneller zu einer Narkose zu führen vermag, was wahrscheinlich mit einer Aenderung der Absorptionsverhältnisse der Haut im Sinne einer Steigerung des Permeabilitätsgrades gedeutet werden kann.

Der Beweis, daß die Salicylsäure die Haut von außen zu durchdringen vermag, ist durch zahlreiche Versuche bereits erbracht worden (Schwenkenbecher, Moncorps u. a.). Die resorbierte Salicylsäure läßt sich qualitativ im Urin durch Zusatz von Eisenchloridlösung nachweisen. Es mag hier unerörtert bleiben, in welcher Form die Ausscheidung erfolgt, d. h. ob und in welchem Mengenverhältnis die Salicylsäure als solche oder mit Glycokoll gepaart (Salicylursäure $OHC_6H_4CONHCH_2COOH$) im Harn auftritt. Schon mit Rücksicht auf evtl. zu erwartende Ergebnisse, die für die Therapie von Bedeutung sein konnten, haben wir in der gleichen Weise, wie soeben vom Alkohol geschildert wurde, auch die Beeinflussung der Salicylsäureresorption durch die Gegenwart der Kohlensäure geprüft.

Ehe wir uns der Betrachtung der in dieser Versuchsserie gewonnenen Ergebnisse, die in Tabelle II zusammengestellt sind, zuwenden, möchte ich noch einiges bemerken. Die für das Badewasser Verwendung findende Salicylsäurelösung hatte stets die gleiche Konzentration von 1:500, war also eine gesättigte Lösung. Auch hier wurde jedesmal gleichzeitig ein Hauptversuch mit Kontrolle angesetzt. Durch Vorversuche hatte ich in Erfahrung gebracht, daß ein solches Salicylsäurebad nach etwa $3^1/_4$ Stunden zu einer derartigen Resorption der Salicylsäure geführt hat, daß im Harn der Maus die Eisenchloridprobe eine deutliche Violettfärbung ergibt. Bei den angeführten 6 Versuchen schwankte aus diesem Grunde die Versuchsdauer zwischen $3^1/_4$ und $4^1/_2$ Stunden. Die Badetem-

peratur betrug 32 oder 34° C. Da somit für diese Salicylversuche der Blasenharn nach dem Bade das Testobjekt darstellte, war es notwendig, vorher die Urethra mit Wachs zu verschließen. Unmittelbar nach dem Bade wurde das Tier sorgfältigst abgespült, dann getötet und die Blase zur Anstellung der Eisenchloridprobe herauspräpariert.

Die Tabelle II läßt erkennen, daß das Ergebnis dieser Versuche absolut eindeutig war, denn jedesmal fiel bei der Maus, deren Badewasser dauernd mit Kohlensäure durchperlt wurde, die Eisenchloridprobe im Urin einwandfrei stärker aus als bei den Kontrolltieren. Die Farbunterschiede waren derartig beachtliche, daß auf jede andere quantitative Bestimmung verzichtet werden konnte. Ohne auf den Wirkungsmechanismus schon jetzt eingehen zu wollen, kann ich wohl auf Grund dieser Ergebnisse behaupten, daß durch die Gegenwart von CO_2 die Resorption der Salicylsäure derartig verändert wird, daß sie sicher vermehrt im Harn erscheint.

Seit einigen Jahren hat eine Salicylsäurebadebehandlung große Verbreitung gefunden in Form des Salhuminbades. Es schien mir daher angebracht, auch diese spezielle Applikation der Salicylsäure im CO_2-Bad zu erproben. Das Salhumin-Moor-Extrakt-Bad enthält pro Badepackung, wie mir die Herstellerfirma liebenswürdigerweise mitteilte, 24,55 g Salicylsäure, daneben noch Humussäuren und Sulfate. Entsprechend der Verdünnung in einem Wannenbad verwandte ich es für meine Mäuseversuche in einer Verdünnung von 1:5000 bis 1:7000. Im übrigen fanden diese Badeversuche in ganz der gleichen Weise wie die mit Salicylsäure statt, wie sich aus den in der Tabelle III angegebenen Zahlen ersehen läßt. Das Ergebnis entsprach, wie erwartet werden konnte, ganz den Salicylsäureversuchen, fiel doch nach dem Bade die Eisenchloridprobe im Harn des Kohlensäuretiers stets intensiver aus als bei der Kontrolle. Es wurde somit durch die Kohlensäure die Salicylsäurekonzentration im Harn erhöht.

Schon Schwenkenbecher hatte nachweisen können, daß Antipyrin durch die Haut resorbiert wird, was er

ebenfalls durch die Eisenchloridprobe im Harn feststellen konnte. Die für Antipyrin charakteristische Eisenchloridprobe ergibt eine braun-rote Farbe. Sie unterscheidet sich demnach deutlich von der Salicylsäureprobe. Ich habe darum auch das Antipyrin zu meinen Untersuchungen herangezogen und verwandte wie Schwenkenbecher eine 1 — bzw. 2%ige Lösung als Bad. Nach einer Versuchsdauer von 4 Stunden fiel in jedem Einzelfall die Eisenchloridprobe im Harn positiv aus, doch war nach dem CO_2-Bad wie dem Bad ohne Kohlensäurezusatz die Probe in fast allen Fällen gleich stark. Nur bei Ausdehnung der Versuchsdauer auf 14 Stunden fiel sie vielleicht einmal bei dem CO_2-Tier etwas intensiver aus. Die neun in Tabelle IV angeführten Versuche lassen jedoch keine irgendwie verwertbare Beeinflussung in der Antipyrinresorption durch Kohlensäure erkennen.

Ich möchte noch zwei weitere Versuchsgruppen folgen lassen, und zwar verwandte ich bei der fünften Gruppe Salol, bei der sechsten Salipyrin. Wir wissen, daß das Salol und das Salipyrin im menschlichen Körper zersetzt werden und als Salicylsäureverbindung im Urin zur Ausscheidung gelangen. Es ist also auch bei diesen beiden Versuchsgruppen angängig, bei positivem Ausfall der Eisenchloridprobe im Urin auf eine Resorption dieses Salicylsäureesters bzw. Salicylsäuresalzes zu schließen.

Die Ergebnisse der Salolversuche waren keine so klaren und eindeutigen wie die bisher besprochenen. In sieben von den in Tabelle V verzeichneten Versuchen fand sich nach dem CO_2-Bad die Eisenchloridprobe stärker als bei der Kontrolle. Dreimal dagegen war eine Differenz überhaupt nicht feststellbar. Es ist noch zu bemerken, daß einige Male der Salolnachweis bei den Kontrollen fraglich war, während er beim CO_2-Tier deutlich positiv ausfiel. Wenn somit auch nicht in jedem Einzelversuch die Differenz deutlich in Erscheinung trat, so war doch in der Mehrzahl die Resorptionsbeschleunigung durch die Gegenwart der Kohlensäure sicher vorhanden.

Die in der Tabelle VI zusammengestellten Versuche wurden mit Salipyrin (salicylsaures Antipyrin) in verschiedenen Konzentrationen (1:2000 und 1:5000) angestellt. In vier von sieben Versuchen finden wir bei dem CO_2-Tier nach dem Salipyrinbade einen starken Ausfall der Eisenchloridreaktion gegenüber der Kontrolle. Zwei mal ist eine Differenz nicht feststellbar und einmal zeigt sich bei der Kontrolle die Eisenchloridprobe angedeutet, während sie bei dem CO_2-Tier negativ ausfällt. Vielleicht sind die Resultate dieser Versuchsreihe dadurch nicht so eindeutig geworden, daß infolge der stärkeren Konzentration von 1:2000 schon in der Kontrolle die Eisenchloridprobe stark positiv ausfiel und so vielleicht die Differenz gegenüber dem Hauptversuch nicht einwandfrei nachweisbar war. Immerhin muß man doch auf Grund dieser Versuchsergebnisse feststellen, daß sicher durch die Gegenwart der Kohlensäure das Salicylsäure-radikal im Urin gegenüber der Kontrolle vermehrt vorhanden war, was ursächlich nur mit einer Beschleunigung der Hautresorption des Salipyrins durch die Kohlensäure eine Erklärung finden kann. Doch wäre es durchaus möglich, daß allein von dem Salipyrin das Salicylsäureion durch die Haut aufgenommen wird und durch die Kohlensäure diese Resorption wie in den Versuchen mit Salicylsäure eine Beschleunigung erfährt.

Die bisher besprochenen Versuche haben gezeigt, daß sich die Resorption von solchen Stoffen, für welche die intakte Haut als permeabel angenommen werden kann, durch die Gegenwart von Kohlensäure im Sinne einer gesteigerten und beschleunigten Aufnahme ändert. Wenn also der Kohlensäure eine solche die Resorption begünstigende Wirkung zukommt, mußte der Versuch lohnend sein, ob nicht die CO_2 auch solchen Stoffen Eingang in den Körper durch die unversehrte Haut zu verschaffen vermag, für die sich bislang im Versuch die Haut als impermeabel erwiesen hatte. Der Prüfung dieser Fragestellung sollten die folgenden Versuche dienen. Da Schwenkenbecher bereits erwiesen hatte, daß Lithiumsalze, auch das Li-Ion, zu den nicht permeïeren-

den Stoffen zu rechnen sind, wählte ich das Lithium salicylicum und das Lithiumchlorid.

In drei Versuchen wählte ich als Badeflüssigkeit:

1. 3%iges Lithium salicylicum (Badedauer 8 Stunden), 2. 5%iges Lithiumchlorid (Badedauer 11 Stunden), 3. 5%iges Lithiumchlorid (Badedauer 20 Stunden). Während der ganzen Badezeit ließ ich Kohlensäure durch die Badeflüssigkeit hindurchperlen. Nach Beendigung der Versuche wurden die inneren Organe der Mäuse verascht. Das Ergebnis aller Versuche war negativ, denn nie war eine für Lithium spezifische Flammenfärbung nachweisbar. Diese 3 Versuche — ohne bei dieser geringen Anzahl allgemein gültige Schlüsse ziehen zu wollen — lassen also nicht annehmen, daß eine Hautabsorption dieses Erdalkalimetalls, das die Haut nicht zu durchdringen vermag, mit Hilfe von Kohlensäure zu Stande kommt.

Nachdem für eine Reihe von Stoffen, für welche die Haut permeabel ist, durch meine bisherigen Versuche die Absorptionsbeschleunigung bewiesen war, schien es mir angebracht, mit der gleichen Versuchsmethodik auch die Auswirkungen der Kohlensäure allein zu prüfen. Die Frage der Kohlensäureabsorption durch die äußere Haut hat bekanntlich seit langer Zeit vor allem die Balneologen beschäftigt, aber trotz einer großen Literatur und einer experimentellen Bearbeitung ist auch heute noch dieses Problem durchaus aktuell. Es würde zu weit führen, auf die hier in Frage kommende Literatur näher einzugehen. Ich werde daher auf die Erwähnung einiger in diesem Rahmen besonders interessierender Untersuchungsergebnisse beschränken. Bereits 1880 hatte Groedel I eine Steigerung des Atemvolumens in CO_2-Bad feststellen können. Später glaubte Winternitz auf Grund von Gaswechselversuchen den Beweis erbracht zu haben, daß es im Kohlensäurebad zu einer CO_2-Resorption durch die Haut kommt. Er stützte seine Annahme durch den Befund des im CO_2-Bade ansteigenden respiratorischen Quotienten. Zunächst schien durch diese Versuche die Möglichkeit einer Resorption von Kohlensäure durch die Haut gesichert. Später

wurden jedoch hiergegen Bedenken geäußert, da man eine Zunahme des respiratorischen Quotienten, also eine vermehrte CO_2-Abgabe durch die Lungen auch im Süßwasserbade beobachtete. Freund glaubte aus der Steigerung des Kohlensäuregehaltes im venösen Blut bei Kohlensäurebädern auf eine Resorption des Kohlensäuregases durch die Haut schließen zu müssen. Doch konnten später von Turkeltaub die Freund'schen Versuchsergebnisse nicht bestätigt werden. Einen anderen Weg beschritt Hediger. Er kittete Glasgefäße derart auf die intakte Haut auf, daß die Haut selbst den Boden des Glasgefäßes bildete. In das Glasgefäß wurde durch einen Tubus CO_2-haltige Flüssigkeit eingefüllt. Aus dem Verlust der Flüssigkeit an Kohlensäure, deren Menge in gewissen Zeibabschnitten mittels Titration bestimmt wurde, schloß Hediger, daß die verlorene CO_2 von der Haut aufgenommen sein müsse.

Der von mir eingeschlagene Weg zur Feststellung der Resorption von Kohlensäure stützt sich auf eine Methode, die schon früher von Diebitsch, dann auch von Prausnitz angewandt wurde. Durch meine Versuche wollte ich prüfen, ob nach sehr langer Einwirkung von Kohlensäure auf die Haut durch das trockene oder feuchte Kohlensäurebad am Tier irgendwelche Narkoseerscheinungen auftreten. Zu diesem Zweck ließ ich einmal die Tiere bis zu 26 Stunden in einem Bad, dem ohne Unterbrechung während des ganzen Versuches Kohlensäure zugeleitet wurde. Zum anderen wurden diese Versuche mit trockener CO_2 wiederholt, d. h. in dem Glaszylinder befand sich kein Wasser, sondern nur CO_2, die in ähnlicher Weise durchgeleitet wurde wie in allen früheren Versuchen. Trotz dieser für die empfindlichen Tiere eingreifenden Prozedur waren an ihnen keine Abweichungen, auch nicht die geringsten Zeichen einer beginnenden Narkose wahrzunehmen. Selbst die Schleimhäute waren bis zum Schluß des Versuches normal, insonderheit konnte an ihnen keinerlei Zyanose beobachtet werden.

Einen sehr interessanten Versuch des Nachweises einer

Kohlensäurediffusion durch die äußere Haut ist von Gellhorn mitgeteilt worden. Er konnte feststellen, daß unter geeigneten Versuchsbedingungen CO_2 durch die Froschhaut hindurchzuwandern vermag. Unter einer gewissen Modifikation habe ich die Gellhorn'sche Versuchsmethodik zur Prüfung einer CO_2-Resorption durch die intakte Haut der lebenden Maus herangezogen:

Einer mit Kohlensäure gesättigten Lösung wurde solange Natrium bicarbonicum ($NaHCO_3$) zugesetzt, bis annähernd Neutralisation auftrat, was an der schwach rötlichen Färbung kontrolliert werden konnte, die die Flüssigkeit durch Zusatz von einigen Tropfen Lackmustinktur erhielt. Durch Vorversuche hatte ich nachgewiesen, daß sich die Kohlensäure durch kräftiges Schütteln oder Erwärmen aus dieser Lösung leicht austreiben läßt, was an dem Farbumschlag des Indikators von Rot in Blau kenntlich war. Jeder Farbumschlag von Rot in Blau mußte also der Beweis dafür sein, daß Kohlensäure entwichen, bzw. auf irgendeine Weise in Verlust gegangen war.

Zwei Gefäße füllte ich mit dieser auf die oben beschriebene Weise hergestellten Kohlensäurealkalilösung, der Lackmus als Indikator zugesetzt war. In die Flüssigkeit des einen Gefäßes wurde bis zum Hals die Maus eingetaucht, der vorher Anus und Urethra mit Wachs verschlossen war. Die Flüssigkeit in dem zweiten Gefäß diente lediglich als Kontrolle. Beide Gefäße wurden hierauf sorgfältig verschlossen, um ein Entweichen der Kohlensäure nach außen zu verhindern. Das Resultat ergab nach 6 Stunden Versuchsdauer, daß die Flüssigkeit beider Gefäße keinerlei Farbdifferenz erkennen ließ: die Farbe blieb wie zu Beginn des Versuches rötlich.

Somit hatten auch diese Versuche — es wurden nämlich mehrere Badeversuche mit Mäusen angestellt — keinerlei Beweis für irgendeine CO_2Resorption durch die Haut der weißen Maus erbringen können. Die Lösungen waren so eingestellt, daß schon ein geringer Kohlensäureverlust zu einem eindeutigen Farbumschlag führen mußte. Unter den von mir gewählten Versuchsbedingungen muß also die CO_2-Aufnahme durch

die äußere Haut zum mindesten äußerst gering gewesen sein.

Zum Schluß möchte ich hier noch über von mir angestellte Versuche mit Kohlenoxyd (Leuchtgas) berichten. Es ist bekannt, daß das Leuchtgas durch die Haut des Warmblüters nicht resorbiert wird. Schleyer wies dies nach an der Maus und am Kaninchen, Vogel ebenfalls am Kaninchen und Schwenkenbecher, der die Versuche bis zu 8 Stunden ausdehnte, an Tauben und an Mäusen. Nach Schwenkenbecher sind gerade Versuche an Mäusen beweisend, da diese Tiere außerordentlich empfindlich gegenüber CO, als dem wesentlich toxisch wirkenden Bestandteil des Leuchtgases, sind. Schwenkenbecher, der bei seinen Versuchen Leuchtgas als trockenes Gas auf die Haut der Tiere einwirken ließ, konnte eine Resorption nicht feststellen. Da aus Experimenten bekannt ist, daß die Kohlensäure am Menschen im trockenen Bad in viel geringerem Maße als aus dem Wasserbad von der Haut aufgenommen wird, prüfte ich bei der weißen Maus die CO-Resorption im Wasserbad. Auch so war es nicht möglich, irgendwelche Vergiftungserscheinungen an den Tieren nachzuweisen, selbst dann nicht, wenn ich Leuchtgas 8—10 Stunden lang durch das Badewasser hindurchperlen ließ. Alle Versuchstiere blieben völlig gesund.

Besprechnung und Deutung der Versuchsergebnisse.

Die angestellten Untersuchungen sollten zur Prüfung der Frage dienen, ob und wieweit die Kohlensäure imstande ist, die Resorptionsfähigkeit der intakten äußeren Haut zu beeinflussen. Sie stellen damit nur einen kleinen Abschnitt des so schwierigen und doch so aktuellen Problems der Hautresorption dar, dürften aber dennoch geeignet sein, uns der Klärung dieses Problems näher zu bringen.

Einwandfrei konnte durch den Versuch bewiesen werden, daß die Resorption einer Reihe von Stoffen durch die Gegenwart von Kohlensäure beschleunigt wird. Es waren dieses

der Alkohol, die Salicylsäure, deren Ester Salol und ihr Salz Salipyrin. Im Gegensatz dazu konnte für das Antipyrin eine Resorptionsbeschleunigung nicht nachgewiesen werden, ebenso nicht für die Lithiumsalze, die an sich die Haut nicht zu durchdringen vermögen. Für die Kohlensäure allein konnte trotz verschiedenartiger Versuchsmethodik an der Maus eine Resorption nicht erwiesen werden. Dies alles sind Feststellungen, die einer Erklärung bedürfen, für die aber eine Erklärung nicht leicht fällt.

Ueberlegen wir zunächst einmal, wie wir uns die Resorptionsbeschleunigung der erstaufgezählten Stoffe durch die CO_2 vorstellen können. Es handelte sich hier durchweg um Stoffe, für die die Hautpermeabilität erwiesen ist. Sehen wir einmal vom Alkohol ab, so bleiben allein die Salicylsäure und ihre Abkömmlinge, deren Resorption durch die Gegenwart von Kohlensäure eine Beschleunigung erfährt. Allerdings ist zu bemerken, daß für die Salicylsäureabkömmlinge, nämlich für Salol und Salipyrin, das Versuchsergebnis nicht einmal ein durchaus einheitliches ist. Ganz indifferent gegen die Aktivität von Kohlensäure verhält sich scheinbar das Antipyrin, das an sich unter normalen Verhältnissen von der Haut resorbiert wird. Vielleicht ist es nicht ohne Bedeutung, daß das Antipyrin im Gegensatz zu den obengenannten sauren Stoffen eine Base ist.

Es ist seit langem bekannt, daß durch Hautreize mittels Senfpflaster, Senföl, Röntgenstrahlen, Chloroform, Abreibungen der Haut mit Alkohol die Durchlässigkeit der Haut gesteigert werden kann. Auch vom Kohlensäurebad kennen wir eine solche Hautreizung. Also könnten wir zunächst geneigt sein, anzunehmen, daß auch bei unseren Versuchen die Kohlensäure als Reiz in gleicher Weise wie die vorher erwähnten Hautreizmittel eine Durchlässigkeitssteigerung bewirken kann. Aber dann müßten wahrscheinlich alle Stoffe eine Resorptionsbeschleunigung durch CO_2 erfahren. Wir haben jedoch aus den Versuchen ersehen können, daß sich z. B. Antipyrin hier-

bei anders verhält. Also ist diese Erklärung nicht sehr überzeugend.

Loeb und Wasteneys haben beobachtet, daß die Kiemenhaut von Fischen bei Berührung mit kohlensäurehaltigem Wasser stark verändert wird, sodaß sie sich ablöst. Diese Wirkung wird von beiden Autoren auf eine Veränderung der Plasmahautkolloide der Epithelzellen bezogen, wodurch „den Säuren der Eintritt in die Zellen ermöglicht wird". Uebertragen wir diese Beobachtungen bzw. Behauptung auf unsere Versuchsergebnisse, so wäre schon denkbar, daß durch eine Lockerung der Plasmagrenzschicht vielleicht infolge Quellung der Lipoidteilchen (siehe Einleitung) durch die Kohlensäure der Salicylsäure der Eintritt in die Zelle erleichtert wird.

Vielleicht läßt sich auch folgende Beobachtung als Erklärung anführen. Rohde machte bei der farbanalytischen Untersuchung der Zelle die Erfahrung, daß saure Farbstoffe von sauren, alkalische von basisch reagierenden Zellen bevorzugt wurden. Pohle konnte weiterhin in Bethes Institut zeigen, daß man experimentell einen Zustand erreichen kann, in dem die Resorption von Säurefarbstoffen durch Säuregaben, die Aufnahme von basischen Farbstoffen durch Alkali gesteigert wird. Auch diese Feststellung könnte für unsere Ergebnisse von Bedeutung sein. Würde sie doch die Beschleunigung der Salicylsäureresorption durch die Kohlensäure leicht erklären und durchaus in Einklang mit dem negativen Ergebnis des Antipyrinversuchs stehen. Mithin dürfte der Säurenatur eines Stoffes für die Resorptionsbeschleunigung durch Kohlensäure eine gewisse Bedeutung beizumessen sein.

Wir wissen, daß der Grad der Durchlässigkeit der Zelle abhängig ist von dem chemischen Milieu, in dem sich die Zelle befindet. Diese Tatsache ist, wie schon in der Einleitung erwähnt, durch das Experiment erwiesen. Zustandsänderungen des extra- und intrazellulären Chemismus könnten demnach ferner als Erklärung der Permeabilitätsänderungen herangezogen werden. Tritt die Kohlensäure in die Zelle ein,

so wird einmal infolge von Zerlegung der Alkaliphosphate (Overton) in der Zelle der osmotische Druck wachsen, andererseits führt CO_2 eine Aenderung im Elektrolytgleichgewicht herbei, wodurch auch die Durchlässigkeit der Zellmembran geändert wird. Inwieweit die Permeabilität der Zellen durch Ionen zu beeinflussen ist, konnte bisher vor allem an roten Blutzellen nachgewiesen werden. So wurden z. B. bei Durchleitung von CO_2 durch eine Suspension roter Blutkörperchen diese, indem sie eine positive Ladung annahmen, für Anionen permeabel. Es ist durchaus möglich, daß auch solche Umstimmungen im Elektrolytgleichgewicht zur Erklärung unserer Beobachtungen mit herangezogen werden können. Denn der Säurerest als Anion kann, nachdem die Kohlensäure ihre Wirkungen auf die Zelle im oben erwähnten Sinne entfaltet hat, leichter aus der dissoziierten Lösung aufgenommen werden.

Mit Absicht lehne ich es ab, mich an dem Aufbau irgendwelcher Hypothesen bezüglich der Resorptionsfähigkeit der Haut zu beteiligen. Dazu sind meine Untersuchungen sicher nicht umfangreich genug.

Wir haben die Alkoholversuche bisher absichtlich von unserer Betrachtung ausgeschlossen, da wir hier noch andere Ursachen für den etwas früheren Eintritt der Narkose bei Gegenwart von Kohlensäure suchen müssen. Meines Erachtens ist in erster Linie daran zu denken, daß der beschleunigte Eintritt der Narkose auf einem Synergismus der Alkohol- und Kohlensäurewirkung beruhen könnte. Zwar haben wir eine Resorption der Kohlensäure allein durch die Haut nicht nachweisen können. Immerhin wäre es aber möglich, daß der lipoidlösliche Alkohol für geringe Mengen von CO_2 den Weg in die Haut frei macht, da beide, Alkohol und Kohlensäure, eine besondere Affinität für die Nervenzellen besitzen, vermögen sie auch, einmal in den Körper gelangt, bald eine Narkose herbeizuführen. Berücksichtigen wir aber, daß Kohlensäure eingeatmet sehr rasch eine Narkose bewirkt, ferner, daß in unseren Badeversuchen die Beschleunigung des Ein-

tritts der Narkosewirkung durch CO_2 nur relativ gering war (etwa 42 Minuten bei einer Gesamtbadedauer von ca. 6 Stunden), so läßt sich daraus schließen, daß die Kohlensäure an dieser Narkosewirkung nur verhältnismäßig gering beteiligt ist, daß also auch nur geringe Mengen von CO_2 die Haut passiert haben können.

Der Beweis einer Kohlensäureresorption im trockenen oder feuchten CO_2-Bad ist mir nicht gelungen. Dennoch möchte ich, wie schon ausgeführt, es für sehr wahrscheinlich halten, daß gewisse Mengen von CO_2 in die Haut aufgenommen werden. Wäre ja sonst der resorptionsbeschleunigende Einfluß der Kohlensäure, wie wir ihn für bestimmte Substanzen kennen gelernt haben, kaum zu erklären! Auch wird diese Annahme schon durch die örtliche Wirkung des CO_2-Bades auf die Hautgefäße ohne weiteres bestätigt. Vermag also die Kohlensäure sicher in die Haut einzudringen, so erleichtert sie anscheinend durch dieses Eindringen die Aufnahme gewisser auch sonst permeïerender Stoffe. Anscheinend ist die Möglichkeit der perkutanen Kohlensäureaufnahme in den Organismus eine beschränkte, vielleicht tritt sehr bald ein gewisser Sättigungszustand der Gewebe und des Blutes für CO_2 ein, der dann einer weiteren Resorption des Gases ein Ziel setzt. Jedenfalls dürfte die absolute Menge dieser aufgenommenen Kohlensäure nach dem Ergebnis meiner Untersuchungen verhältnismäßig gering sein.

Ich fasse zum Schluß zusammen: Meine an weißen Mäusen angestellten Badeversuche hatten folgendes Ergebnis:

1. Die Kohlensäure vermag die Hautresorption von bestimmten Stoffen, so von Salicylsäure, Salol, Salipyrin, Alkohol im Sinne einer Resorptionsbeschleunigung zu verändern.

2. Beim Antipyrin, einer Base, konnte dieser Effekt der Kohlensäure dagegen nicht nachgewiesen werden.

3. Lithiumsalze, bzw. das Lithiumion, werden von der intakten lebenden Haut der weißen Maus aus dem Bade nicht aufgenommen, auch nicht bei Gegenwart von Kohlensäure.

4. Kohlenoxyd wird von der Haut nicht aufgenommen, auch nicht aus wäßriger Lösung.

5. Die Kohlensäure wird aus Kohlensäurebädern durch die Haut des Warmblüters wahrscheinlich absorbiert, obwohl mir an der weißen Maus dieser Nachweis nicht gelang. Da ich trotz stundenlanger Badeversuche keinerlei Störung im Befinden der kleinen Tiere, weder Cyanose noch Betäubung beobachtete, möchte ich aus meinen Experimenten schließen, daß die CO_2-Aufnahme aus Bädern sich vorwiegend auf die Hautorgane zu beschränken scheint. Zur endgültigen Klärung dieses komplizierten Problems sind meines Erachtens trotz der neueren ausgezeichneten Untersuchungen am Menschen (Groedel u. a.) noch weitere Studien nötig.

Es ist mir ein aufrichtiges Bedürfnis, Herrn Professor Dr. A. Schwenkenbecher für die Ueberlassung des Themas und für die wiederholte Beratung, sowie Herrn Privatdozent Dr. K. Eimer für die anregende Unterstützung meinen aufrichtigen Dank auszusprechen.

Tabelle I.

	Aethylalkohol 20% Eintritt der Narkose nach Stunden.	Aethylalkohol 20% + CO_2 Eintritt der Narkose nach Stunden:
Nr. 1.	5,00	3,25
2.	4,50	2,50
3.	5,00	5,25
4.	8,25	3,75
5.	7,00	6,00
6.	6,00	5,50
7.	6,00	6,00
8.	7,25	9,75
9.	6,50	7,00
10.	5,75	5,75
11.	6,75	4,75
12.	6,25	4,25
13.	7,50	7,00
14.	7,00	7,00
15.	8,25	8,25
16.	6,50	4,50
17.	5,50	5,00
18.	6,00	7,00
19.	5,75	6,75
20.	6,75	6,25
21.	3,75	2,50
22.	6,25	5,25
23.	7,25	5,75
	144,75	129,00
	Durchschnittswert 6,3 Std.	Durchschnittswert 5,6 Std.

Die Zahlen vor dem Komma bedeuten die Anzahl der Stunden, die Zahlen hinter dem Komma die Viertelstunden in Decimalen ausgedrückt.

Tabelle II.

Nr.	Dem Bade zugesetzte Substanz	Concentration	Zeit Std.:	Temperatur in Grad C:	Reaktion mit Eisenchloridlösung:
1	Salicylsäure	1 : 500	4	32	schwach
	Salicylsäure + CO_2	1 : 500	4	32	stark
2	Salicylsäure	1 : 500	$3^1/_4$	32	angedeutet
	Salicylsäure + CO_2	1 : 500	$3^1/_4$	32	stark
3	Salicylsäure	1 : 500	4	34	schwach
	Salicylsäure + CO_2	1 : 500	4	34	stark
4	Salicylsäure	1 : 500	$4^1/_2$	34	schwach
	Salicylsäure + CO_2	1 : 500	$4^1/_2$	34	stark
5	Salicylsäure	1 : 500	4	32	schwach
	Salicylsäure + CO_2	1 : 500	4	32	stark
6	Salicylsäure	1 : 500	$4^1/_2$	32	schwach
	Salicylsäure + CO_2	1 : 500	$4^1/_2$	32	stark

Tabelle III.

Nr.	Dem Bade zugesetzte Substanz	Concentration	Zeit Std.:	Temperatur in Grad C:	Reaktion mit Eisenchloridlösung:
1	Salhumin	1 : 5000	4	32	schwach
	Salhumin + CO_2	1 : 5000	4	32	stärker
2	Salhumin	1 : 5000	4	32	schwach
	Salhumin + CO_2	1 : 5000	4	32	stärker
3	Salhumin	1 . 5000	6	32	schwach
	Salhumin + CO_2	1 : 5000	6	32	stärker
4	Salhumin	1 : 7000	8	32	nicht nachweisbar
	Salhumin + CO_2	1 : 7000	8	32	angedeutet
5	Salhumin	1 : 7000	4	32	schwach
	Salhumin + CO_2	1 : 7000	4	32	angedeutet

Tabelle IV.

Nr.	Dem Bade zugesetzte Substanz	Concentration	Zeit Std.:	Temperatur in Grad C:	Reaktion mit Eisenchloridlösung:
1	Antipyrin	1 : 50	4	32	deutlich
	Antipyrin + CO_2	1 : 50	4	32	deutlich
2	Antipyrin	1 : 50	14	30	deutlich
	Antipyrin + CO_2	1 : 50	14	30	stark
3	Antipyrin	1 : 50	4	32	deutlich
	Antipyrin + CO_2	1 : 50	4	32	deutlich
4	Antipyrin	1 : 50	4	32	deutlich
	Antipyrin + CO_2	1 : 50	4	32	schwach
5	Antipyrin	1 : 50	4	32	deutlich
	Antipyrin + CO_2	1 : 50	4	32	deutlich
6	Antipyrin	1 : 50	4	32	deutlich
	Antipyrin + CO_2	1 : 50	4	32	deutlich
7	Antipyrin	1 : 100	5	32	deutlich
	Antipyrin + CO_2	1 : 100	5	32	deutlich
8	Antipyrin	1 : 100	5	32	deutlich
	Antipyrin + CO_2	1 : 100	5	32	deutlich
9	Antipyrin	1 : 100	4	32	deutlich
	Antipyrin + CO_2	1 : 100	4	32	stark

Tabelle V.

Nr.	Dem Bade zugesetzte Substanz	Concentration	Zeit Std.:	Temperatur in Grad C:	Reaktion mit Eisenchloridlösung:
1	Salol	gesättigt	10	32	fraglich
	Salol + CO_2	gesättigt	10	32	stark
2	Salol	gesättigt	4	32	stark
	Salol + CO_2	gesättigt	4	32	stark
3	Salol	gesättigt	4	32	deutlich
	Salol + CO_2	gesättigt	4	32	deutlich
4	Salol	gesättigt	4	32	schwach
	Salol + CO_2	gesättigt	4	32	stark
5	Salol	gesättigt	6	32	fraglich
	Salol + CO_2	gesättigt	6	32	deutlich
6	Salol	gesättigt	5	32	deutlich
	Salol + CO_2	gesättigt	5	32	stärker
7	Salol	halbgesättigt	4	32	keine
	Salol + CO_2	halbgesättigt	4	32	deutlich
8	Salol	halbgesättigt	4	32	keine
	Salol + CO_2	halbgesättigt	4	32	stark
9	Salol	halbgesättigt	4	32	deutlich
	Salol + CO_2	halbgesättigt	4	32	deutlich
10	Salol	halbgesättigt	4	32	deutlich
	Salol + CO_2	halbgesättigt	4	32	stärker

Tabelle VI.

Nr.	Dem Bade zugesetzte Substanz	Concentration	Zeit Std.:	Temperatur in Grad C:	Reaktion mit Eisenchloridlösung:
1	Salipyrin	1 : 5000	3	32	keine Reaktion
	Salipyrin + CO_2	1 : 5000	3	32	deutlich
2	Salipyrin	1 : 5000	3	32	nicht nachweisbar
	Salipyrin + CO_2	1 : 5000	3	32	deutlich
3	Salipyrin	1 : 5000	3	32	angedeutet
	Salipyrin + CO_2	1 : 5000	3	32	nicht nachweisbar
4	Salipyrin	1 : 5000	3	32	nicht sicher
	Salipyrin + CO_2	1 : 5000	3	32	deutlich
5	Salipyrin	1 : 2000	4	32	deutlich
	Salipyrin + CO_2	1 : 2000	4	32	deutlich
6	Salipyrin	1 : 2000	4	32	deutlich
	Salipyrin + CO_2	1 : 2000	4	32	deutlich
7	Salipyrin	1 : 2000	3	32	schwach
	Salipyrin + CO_2	1 : 2000	3	32	deutlich

Literaturverzeichnis.

Arnoldi: Deutsche Med. Wochenschrift 1922, S. 250.
Ders.: Münchener Med. Wochenschrift 1922, S. 1078.
Cobert und Häbler: Zeitschr. f. klin. Med. 112, S. 132, 1930.
Dalmady: Zeitschr. f. physikal. u. diätet. Therapie, Bd. 24, S. 137.
Dietrich u. Caminer: Hdbch. d. Balneolog. Med. Klimatolol. u. Balneograph., Bd. 5, S. 213 ff. Leipzig 1926.
Delhougne: Naunyn-Schmiedebergs Arch., Bd. 159, S. 128—138.
Eimer: Untersuch. über d. Wesen d. Perspiration, Naunyn-Schmiedebergs Arch.-Bd. 125, S. 150—180.
Endres: Klin. Wochenschr. 1928, S. 2298.
Fleischer: Virchows Arch. Bd. 79, S. 558.
Gellhorn: Das Permeabilitätsproblem. Berlin, Springer 1929.
Ders.: Neuere Ergebnisse d. Physiologie. Leipzig 1926, S. 40—60.
Groedel: Zeitschr. f. ges. physikal. Therapie 30, S. 27.
Groedel u. Wachter: Zeitschr. f. wissensch. Bäderkunde Bd. 2, 1927/28, S. 872.
Dies.: Zeitschr. f. wissensch. Bäderkunde Bd. 3, 1928/29, S. 718 ff.
Dies.: Zeitschr. f. ges. physikal. Therapie Bd. 38, S. 137, 1930.
Haedicke: Zeitschr. f. wissensch. Bäderkunde. 2. Jahrg. 1927/28, S. 325.
Harpuder: Deutsch. med. Wochenschr. 1930, S. 703.
Ders.: Zeitschr. f. exp. Medizin 76, S. 724, 1931.
Hediger: Schweizer Med. Wochenschr. 1929 I, S. 349—351 u. 371.
Ders.: Klin. Wochenschr. 1928 II, S. 1553.
Heffter, Handb. d. exp. Pharmakol. Bd. I, S. 74. Berlin 1923.
Hirsch: Zeitschr. f. ges. physikal. Therapie 33, S. 90 ff. u. 92 ff.

Jakob: Verhandlg. d. 31. Kongr. f. inner. Med. 1914, S. 458.
Joachimoglu: Deutsch. Med. Wochenschr. 1929, S. 1225.
Kionka: Med. Klinik 1930, Nr. 32, S. 1196.
Ders.: Klin. Wochenschr. 1931, S. 1570.
Kobert: Lehrb. d. Intoxikat. Stuttgart 1893, S. 639—641.
Kretschmer u. Wessel: Zeitschr. f. ges. physikal. Therapie Bd. 36, S. 117.
Dies.: Med. Klinik 1929 I, S. 144—145.
Laqueur u. Gottheil: Zeitschr. f. ges. physikal. Therapie Bd. 33, S. 207.
Liljestrand u. Magnus: Pflügers Arch. 193, S. 527 bis 554.
Loeb u. Wasteneys: cit. i. Handb. d. exp. Pharmakol. v. Heffter Bd. I, S. 81. Berlin 1923.
du Mesnil: Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 50, S. 101.
Ders.: Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 51, S. 527.
Ders.:Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 52, S. 47.
Meyer u. Gottlieb: Die exp. Pharmak. als Grundlage der Arzneibehandlung. Berlin u. Wien 1918.
Moncorps: Naunyn-Schmiedebergs Arch. Bd. 141, S. 50.
Ders.: Naunyn-Schmiedebergs Arch. Bd. 152, S. 57.
Ders.: Naunyn-Schmiedebergs Arch. Bd. 155, S. 51.
Ders.: Naunyn-Schmiedebergs Arch. Bd. 163, S. 377.
Moog: Hautfunktionsprüfung, Jena 1927.
Oppenheimer: Handb. d. Biochemie d. Menschen u. Tiere Bd. 3, Abtlg. II, S. 243 ff. Jena 1909.
Ders.: Handb. d. Biochemie d. Menschen u. Tiere, 2. Bd. II. Auflage. Jena 1925.
Overton: Arch. f. ges. Physiol. 92, S. 115—280, 1902.
Pohle: Verhandlg. d. Deutsch. Ges. f. inner. Medizin 1921, S. 387.
Prausnitz: Medizin. Klinik 1928 Nr. 8, S. 282—285.
Quincke: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak. Bd. 7, S. 101.
Ritter: Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1884, Bd. 34, S. 143.
Schade u. Marchionini: Z. physikal. Chemie d. Hautoberfläche. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis 154, S. 690, 1928.
Schmidt: Ausführliches Lehrbuch der pharmazeutischen Chemie, Band II. Braunschweig 1923.
Schott: Medizin. Klinik 1928, Nr. 4, S. 129.
Ders.: Klinische Wochenschr. 1923, S. 1418.
Ders.: Klinische Wochenschr. 1927, S. 1047.

Schulte: Zeitschr. f. gesamte physikal. Therapie 37, 99, 1929.
Schütze: Archiv f. Hygiene Bd. 98, S. 70, 1927.
Schwarz: Ueber gasförmige und flüchtige Gifte. Beihefte der Medizinischen Klinik. Jahrg. XXV, 1929.
Schwenkenbecher: Das Absorptionsvermögen der Haut. Archiv f. Anatomie u. Physiologie 1904, S. 121.
Ders.: Die Haut als Exkretionsorgan. In Hdb. d. norm. u. path. Physiol. Bethe-Bergmann-Embden-Ellinger, IV. S. 709, 1927.
Ders.: Die patholog. Störungen d. Hautsekretion. Handb. d. Allg. Pathologie, Krehl-Marchand Bd. II, 2. Abtlg. S. 428. Leipzig 1913.
Strasburger: Verhandlg. d. 31. Congresses f. inn. Med. 1914, S. 465—467.
Straub u. Meier: Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 129, S. 54.
Süssmann: Arch. f. Hygiene Bd. 90, 1922, S. 175.
Turkeltaub: Zeitschr. f. klin. Med. 107, S. 181.
Veil: Refer. in Zeitschr. f. ges. physikal. Ther. 37, S. 39, 1929.
Vogel: Virchows-Archiv 156, S. 566, 1899.
Vollmer: Naunyn-Schmiedebergs-Arch. Bd. 160, S. 556.
Wassermann: Refer. in Zeitschr. f. physikal. Ther. Bd. 32, S. 72.
Weber: Kraus-Brugsch: Spezielle Patholog. inner. Krankheiten Bd. IV, 2. Hälfte, S. 808 ff.
Wertheimer: Pflügers Arch. 209, 493—498, 1925.
Winternitz: Arch. f. exper. Pathol. Bd. 28, S. 405.
Ders.: Deutsch. Arch. f. klin. Med. 72, 1901, S. 258.
Winterstein: Naunyn-Schmiedebergs-Arch. Bd. 152, S. 34.
Ders.: Klinische Wochenschrift 1926, S. 642.

Lebenslauf.

Am 2. Januar 1904 wurde ich als Sohn des Hauptlehrers Gustav Heinz und dessen Ehefrau Emilie, geb. Schürg zu Friedewald, Krs. Hersfeld geboren. Ich bin evangelischer Konfession. Nach fünfjährigem Besuch der Volksschule trat ich in die Sexta des Wilhelmsgymnasiums zu Kassel ein. Im Frühjahr 1925 bestand ich an dem Gymnasium zu Hersfeld die Reifeprüfung.

Im Sommersemester 1925 nahm ich das medizinische Studium in Marburg auf, das ich leider im Sommersemester 1927 unterbrechen mußte. Im Frühjahr 1928 legte ich die ärztliche Vorprüfung ab, und im März 1931 bestand ich an der Universität Marburg das medizinische Staatsexamen. Seit 1. April 1931 bin ich als Medizinalpraktikant an der Medizinischen Klinik zu Marburg tätig.

Meine akademischen Lehrer waren: v. Auwers, Boeminghaus. Bonhoff, Burckhardt, Claußen, Dittler, Eimer, Freudenberg, Göppert, Grüter, Gürber, Hildebrand, Jacobshagen, Kehrer, Klapp, Klewitz, Korschelt, Kretschmer, Kutscher, Loebell, Mauz, E. Müller, Nauck, Neumann, Pfannenstiel, Ruete, Schaefer, Schenk, Schmidt-Schleicher, Schwenkenbecher, Schubert, Strecker, Uffenorde, Versé, Wiedhopf, Wittich.